

①

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 d
C 07 c
C 07 d

②

Deutsche Kl.:

12 p, 7/10
12 o, 10
12 q, 24

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

Offenlegungsschrift 1545 687

Aktenzeichen: P 15 45 687.8 (C 36289)

Anmeldetag: 2. Juli 1965

Offenlegungstag: 7. August 1969

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: —

⑰

Land: —

⑱

Aktenzeichen: —

⑲

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung eines 1-[(α -1)-Oxoalkyl]-3,7-dimethylxantbins

⑳

Zusatz zu: 1 235 320

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder: Chemische Werke Albert, 6202 Wiesbaden-Biebrich

Vertreter: —

㉓

Als Erfinder benannt: von Schuh, Dr. Dipl.-Chem. Heinz-Georg; Reiser, Dr. Mario; Popendiker, Kurt; 6200 Wiesbaden; Mohler, Dr. Dipl.-Chem. Werner, 6238 Hofheim

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 11. 7. 1968

DT 1545 687

ORIGINAL INSPECTED

0 7. 69 909 832/1553

4/120

1545687

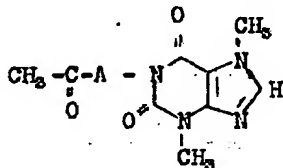
Chemische Werke Albert, Wiesbaden-Biebrich, Albertstraße 10-14

P a t e n t a n m e l d u n g

"Verfahren zur Herstellung eines 1-[(ω -1)-Oxoalkyl]-3,7-dimethylxanthins"

Zusatz zu Patent..... (Anmeldung C 33 812 IVd/12p)

Gegenstand des Hauptpatentes ist ein Verfahren zur Herstellung von 1-[(ω -1)-Oxoalkyl]-3,7-dimethylxanthinen der allgemeinen Formel



in der A eine Alkylengruppe mit 2 bis 5, vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und die Ketogruppierung über 2 bis 5, vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome vom Xanthingerüst entfernt ist. Ein Weg zur Herstellung solcher Verbindungen besteht darin, daß man bei erhöhter Temperatur auf Alkalimetallsalze des Theobromins, vorzugsweise in wäßrig-organischer Lösung, (ω -1)-Oxoalkylhalogenide der allgemeinen Formel $\text{CH}_3 - \text{C}(=\text{O}) - \text{A} - \text{Hal}$, in der A die obige Bedeutung hat und Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Brom oder Chlor ist, einwirken läßt.

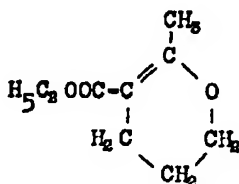
Soweit man nach dieser Verfahrensweise die Oxohexylverbindung hergestellt hat, hat man bisher das für die Reaktion benötigte (ω -1)-Oxohexylhalogenid durch Kondensation des 1,3-Dihalogenpropans, insbesondere des 1,3-Dibrompropans mit einem Mol Acetessigester und zwei Mol metallischen Natriums in absolutem

909832/1553

BAD ORIGINAL

Neue Unterlagen (Art 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 Satz 3 des Änderungsges. v. 4. 9. 1967)

Alkohol erhalten. Das dabei erhaltene 2-Methyl-3-carbäthoxy-dihydropyran der Formel



wurde dann durch Halogenwasserstoff, meistens Bromwasserstoff, zum 1-Bromhexanon-5 gespalten, das seinerseits mit einem Alkalimetallsalz des Theobromins in der angegebenen Weise umgesetzt wurde.

Es wurde nun gefunden, daß man das 1-(5'-Oxohexyl)-3,7-dimethyl-xanthin in wesentlich einfacherer Weise wie folgt erhalten kann: Man kondensiert zunächst ein 1,3-Dihalogenpropan mit einem Mol Acetessigester statt mittels metallischem Natrium mittels mindestens zwei Mol, vorzugsweise wasserfreiem, Kaliumcarbonat in mindestens 90%igem, vorzugsweise dem üblichen 96%igen Alkohol bei 60 bis 110°C, vorzugsweise unter Rückfluß. Als Dihalogenpropane kommen solche in Frage, in denen das Halogen ein Atomgewicht von mindestens 35 hat, z.B. das 1-Brom-3-chlor-propan und vorzugsweise das 1,3-Dibrompropan. Die Anwendung eines Ueberschusses an Kaliumcarbonat oder Dihalogenpropan ist zwar möglich, bringt jedoch im allgemeinen keine besonderen Vorteile mit sich. Das anfallende 2-Methyl-3-carbäthoxy-5,6-dihydropyran wird dann in üblicher Weise, vorzugsweise durch Destillation, gereinigt und in an sich bekannter Weise mit mindestens zwei Mol Halogenwasserstoff, vorzugsweise Bromwasserstoff, z.B. unter Rückfluß in das 1-Halogenhexanon-5 übergeführt. Diese Reaktion läßt sich jedoch auch bei gewöhnlicher Temperatur, z.B. von 0-30°C durchführen, wenn man statt der üblichen etwa 50%igen wässrigen

Bromwasserstofflösung eine konzentriertere, z.B. mindestens 60%ige Lösung verwendet. Das Halogenhexanon wird dann mit einem Alkalimetallsalz des Theobromins in der angegebenen Weise zum 1-(5'-Oxohexyl)-3,7-dimethyl-xanthin umgesetzt.

Das vorliegende Verfahren zeichnet sich gegenüber der bisherigen Arbeitsweise dadurch aus, daß das Arbeiten mit metallischem Natrium vermieden wird. Außerdem kann statt des besonders herzustellenden absoluten Alkohols in diesem Falle der gewöhnliche Alkohol verwendet werden. Dabei kann die Reaktion in einer wesentlich geringeren Menge Alkohol ausgeführt werden als die bekannte Kondensation mit metallischem Natrium. Ferner wird die Aufarbeitung des 2-Methyl-3-carbäthoxy-5,6-dihydropyrans dadurch erleichtert, daß die im Reaktionsgemisch vorhandenen anorganischen Salze eine aussalzende Wirkung auf das gemischte Reaktionsprodukt ausüben. Schließlich kann der wiedergewonnene Alkohol ohne weitere Reinigung oder Entwässerung für die vorliegende Reaktion wiederverwendet werden.

Beispiel 1

A) Eine Mischung von 500 g Kaliumcarbonat, 700 ml Aethanol (96%ig), 404 g 1,3- Dibrompropan und 260 g Acetessigsäure-äthylester wird unter Rühren bis 60°C aufgeheizt. Es setzt eine Reaktion ein, nach deren Abklingen das Reaktionsgemisch 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt wird. Anschließend wird die Hauptmenge des Alkohols unter gewöhnlichem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 1,5 Liter Wasser versetzt; dabei scheidet sich ein Öl ab, welches abgetrennt wird. Die wäßrige Phase wird mit Benzol extrahiert und die Benzolschicht mit dem Öl vereinigt.

Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Benzol abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Man erhält 250 g 2-Methyl-3-carbäthoxy-5,6-dihydropyran vom Kp_{14} 105 - 108°C (73% d. Th.).

- B) In 128 g 2-Methyl-3-carbäthoxy-5,6-dihydropyran werden bei Zimmertemperatur langsam 140 ml 63%ige Bromwasserstoffsäure eingetragen. Es setzt zunächst eine starke Kohlensäureentwicklung ein. Nach 1 - 2-tägigem Stehen bei Raumtemperatur wird mit dem gleichen Volumen Eiswasser verdünnt, das sich abscheidende dunkel gefärbte Öl wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit dem Öl vereinigt und mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, Chloroform unter Normaldruck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Man erhält 109 g 1-Bromhexanon-5 vom Kp_{12} 94 - 98°C (81% d. Th.).
- C) Das entstandene 1-Bromhexanon-5 wird gemäß dem Beispiel 3 des Hauptpatentes zum 1-(5'-Oxohexyl)-3,7-dimethylxanthin umgesetzt.

Beispiel 2

Das Beispiel 1 wird mit der Abweichung wiederholt, daß die Arbeitsstufe ^{B)} wie folgt ausgeführt wird: Ein Gemisch von 66 g 2-Methyl-3-carbäthoxy-5,6-dihydropyran und 150 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure wird bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dabei findet eine starke Kohlensäureentwicklung statt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms unter Normaldruck wird das Keton im Vakuum fraktioniert; man erhält

909832/1553

BAD ORIGINAL

49 g 1-Bromhexanon-5, entsprechend 71,5 % der Theorie,
vom Kp_{12} 94 - 98°C.

Beispiel 3

Das Beispiel 1 wird mit der Abweichung wiederholt, daß die Arbeitsstufe ^{B)} wie folgt ausgeführt wird: Eine Mischung von 34 g 2-Methyl-3-carbäthoxy-5,6-dihydropyran und 50 ml 38%ige Salzsäure wird eine Stunde bei Zimmertemperatur gehalten. Während dieser Zeit findet eine lebhaft Kohlen-säureentwicklung statt. Anschließend sättigt man das Reaktionsgemisch bei 0°C mit gasförmigem Chlorwasserstoff und hält 3 Stunden bei dieser Temperatur; danach läßt man das Reaktionsgemisch sich langsam auf Zimmertemperatur erwärmen. Nach 12-stündigem Stehen wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformschicht mit gesättigter Natrium-bicarbonatlösung entsäuert und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Chloroforms bei Normaldruck wird der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Man erhält 15 g 1-Chlorhexanon-5 vom Kp_{12} 83 - 85°C, entsprechend 55 % der Theorie, das sich analog dem 1-Bromhexanon-5 umsetzen läßt.

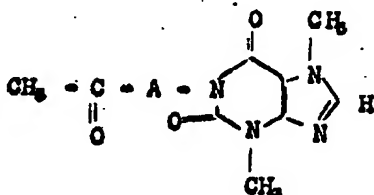
BAD ORIGINAL

909832/1553

6

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1) 1-(Oxoalkyl)-3,7-dimethylxanthin der Formel



nach Patent 1.235.320, worin A einen Butylenrest bedeutet.

- 2) Weitere Ausbildung des Verfahrens zur Herstellung von 1-[(ω-1)-Oxoalkyl]-3,7-dimethylxanthinen durch Umsetzung von Alkalimetallsalzen des Theobromins mit (ω-1)-Oxoalkylhalogeniden bei erhöhter Temperatur nach Patent 1.235.320, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung des 1-(5'-Oxo-hexyl)-3,7-dimethyl-xanthins in an sich bekannter Weise ein 1,3-Dihalogenpropan mit Acetessigester zum 2-Methyl-3-carbäthoxydihydropyran umsetzt, dieses mit Halogenwasserstoff zum 1-Halogenhexanon-5 umsetzt, daß die Umsetzung des Acetessigesters in Gegenwart von mindestens 90 %igem Alkohol und mindestens 2 Mol Kaliumcarbonat bei 60 bis 110°C durchgeführt wird und daß für die weitere Umsetzung mindestens zwei Mol Halogenwasserstoff verwendet werden und daß man aus dem 1-Halogenhexanon-5 darauf durch weitere Umsetzung mit einem Alkalimetallsalz des Theobromins das 1-(5'-Oxo-hexyl)-3,7-dimethylxanthin herstellt.
- 3) Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man das 1,3-Dibrompropan mit Acetessigester und wasserfreiem Kaliumcarbonat in üblichem 96 %igem Alkohol zum 2-Methyl-3-

909832/1553

BAD ORIGINAL 2

carbäthoxy-dihydropyran umgesetzt, dieses durch Einwirkung von mindestens 2 Mol Bromwasserstoff in das 1-Brom-hexanon-5 umwandelt und daraus durch weitere Umsetzung mit einem Alkalimetallsalz des Theobromins das 1-(5'-Oxohexyl)-3,7-dimethyl-xanthin erhält.

2. August 1967
Dr. LG/Schl

BAD ORIGINAL

909832/1553

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.